



Emergenze emorragiche su base iatrogena: un caso clinico

Serena Marra, Laura Pagani, Barbara Katia Guglielmana,
Ilaria Ferrari, Maria Antonietta Bressan

*S.C. Pronto Soccorso Accettazione, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Emergenze emorragiche su base iatrogena: un caso clinico

Il warfarin è attualmente l'anticoagulante orale più comunemente utilizzato in Italia. La posologia di tale farmaco è gravata dall'interferenza di numerosi fattori quali lo stato clinico del paziente, la dieta, altri farmaci assunti. La principale complicanza legata all'utilizzo di questo farmaco di difficile gestione è l'emorragia, sia essa intesa come evento maggiore o minore. Il rischio emorragico è più rilevante nella fragile popolazione dei pazienti anziani; per tale motivo nel dipartimento d'emergenza urgenza è necessario seguire un protocollo condiviso mirato al rapido riconoscimento e alla tempestiva risoluzione di emorragie da warfarin, con lo scopo di limitare la mortalità e le complicanze a lungo termine.

Iatrogenic hemorrhagic emergencies: a clinical case report

Presently, warfarin is the oral anticoagulant most commonly employed in Italy. Posology of this medicine is biased by many factors, as the patient clinical condition, diet or other medicines. The main complication linked to the assumption of this hardly digestible medicine is hemorrhage, both as a major and minor event. Hemorrhagic risk is more relevant in the weak population of aged patients; this is why the emergency department should follow a shared protocol, aiming to the quick identification and resolution of warfarin caused bleeding, in order to limit mortality and long term complications.

Introduzione

Il warfarin è attualmente l'anticoagulante orale più comunemente utilizzato in Italia ed è prescrivibile con le seguenti indicazioni: Profilassi e terapia dell'embolia polmonare, della trombosi venosa profonda, della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca, a infarto miocardico acuto. Profilassi del reinfarto. Il warfarin agisce inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, che comprendono i Fattori II, VII, IX e X e le proteine anticoagulanti C e S. L'effetto risultante in vi-

vo è una depressione sequenziale dell'attività dei Fattori VII, IX, X e II. Il trattamento con warfarin è problematico a causa della grande variabilità interindividuale e intraindividuale nel dosaggio [1]. Molti fattori influenzano la dose di warfarin necessaria, compresi terapia concomitante, dieta, età, funzionalità epatica, lo stato della vitamina K, eventuali neoplasie occulte, predisposizione su base genetica. La principale complicanza legata all'utilizzo di questo farmaco di difficile gestione è l'emorragia intensa sia come fatale, che come maggiore e minore. L'esatta incidenza di eventi emorragici legati all'utilizzo di warfarin non è chiara poiché l'incidenza di emorragie maggiori e minori appare difficile da stimare e risulta problematico effettuare un confronto tra i vari studi a causa della mancanza di un approccio standardizzato per la classificazione della gravità del sanguinamento [2-3]. Un interessante studio pubblicato su Lancet nel 1996, includente 2700 pazienti in TAO, ha evidenziato la comparsa di complicanze emorragiche nel 7.5% dei pazienti; di queste solo lo 0.25% si è rivelato fatale, il 6.2% era classificabile come minore e l'1.1% era invece maggiore [4]. Tali osservazioni diventano ancor più rilevanti nel caso di pazienti grandi anziani, i quali spesso hanno molti fattori di rischio per sanguinamento e controindicazioni relative all'utilizzo di anticoagulanti dicumarolici, in virtù delle loro numerose comorbidità (ipertensione, insufficienza renale, epatopatia) e della complessa terapia di base [5]. Ciò esita sovente nel tentativo di stabilire un difficile e delicato equilibrio tra rischio trombotico e un incremento inevitabile del rischio emorragico conseguente alla terapia con warfarin, che talvolta spinge il curante a un undertreatment precauzionale del paziente anziano [6-8]. Tuttavia non sempre il corretto monitoraggio della terapia mediante dosaggio dell'INR permette di evitare la complicanza emorragica. Per tale motivo in un dipartimento di emergenza urgenza, che spesso rappresenta la prima interfaccia con il paziente emorragico, è necessario stabilire un protocollo condiviso per un rapido ed efficace trattamento del sanguinamento in corso di terapia anticoagulante orale.

Scopo del lavoro

Scopo della descrizione del seguente caso clinico è di fornire un esempio significativo riguardo il corretto trattamento di un paziente che ha in corso un evento emorragico che risulta essere complicanza in corso di terapia anticoagulante orale con warfarin. La tempestiva somministrazione di una adeguata terapia e il corretto monitoraggio dei parametri vitali (in particolar modo dal punto di vista respiratorio) ha permesso di ridimensionare notevolmente il rischio clinico e di proseguire, in regime di ricovero, con un trattamento di tipo conservativo.

Caso clinico

Alle ore 10.47 del mattino si presenta con accesso spontaneo in Pronto Soccorso il paziente C.A. , di anni 87, per la presenza di un vasto ematoma a livello del collo, in sede anteriore e bilaterale. L'ematoma era comparso la sera precedente, in assenza di franchi traumatismi. La moglie del paziente riferisce in triage l'aumento di volume dell'ematoma rispetto alla sera precedente, per cui la coppia ha deciso di ricorrere alle cure dei sanitari. Al Triage, nonostante i parametri vitali stabili viene assegnato codice colore GIALLO, vista l'importanza della lesione e il paziente accede direttamente in sala visita. Interrogato riguardo l'anamnesi prossima, il paziente riferisce di essere in TAO. Riferisce altresì di essere stato contattato due giorni prima dal Centro Malattie Tromboemboliche per riscontro di INR pari a 6.7, quindi non ha assunto TAO nei due giorni successivi, come da consiglio dei curanti.

L'anamnesi patologica remota risulta essere importante: Insufficienza Renale Cronica stadio IV, pregresso ictus ischemico, Fibrillazione Atriale Permanente, Aneurisma Aorta Addominale (diametro <5 cm), Sarcoma di Kaposi Arto Inferiore Sinistro, carcinoma del colon, ipertensione arteriosa essenziale. Dal 2007 al 2013 si segnalano almeno 5 accessi in Pronto Soccorso per epistassi e uno per rettorragia. Obiettivamente il paziente appare vigile, collaborante, orientato tempo spazio, eupnoico. Si ribadisce la presenza di un vasto ematoma a livello del collo, in assenza di alterazioni cardiopolmonari di rilievo. I Parametri vitali all'ingresso sono i seguenti: PA 170/110 mmHg, SO₂ 99% in Aria Ambiente, FC 100 bpm.

In sala visita si imposta monitoraggio dei parametri vitali, si incannula un accesso venoso periferico, eseguendo gli esami ematochimici di routine, in particolar modo ci interessa avere i dati relativi al quadro emocoagulativo. In attesa del risultato degli esami, in virtù dell'anamnesi prossima, si inizia infusione di Vitamina K, 2 fiale in 250 ml fisiologica e si richiede TC collo/TC torace/TC addome (senza e con mdc), angio TC Tronchi Soprasternali e Aorta addominale, TC ricostruzione 3D. Si contatta contestualmente l'emoteca per richiedere a disposizione il Plasma Fresco Congelato. Nel giro di mezz'ora entriamo in possesso dei risultati dei biomorali, che risultano essere i seguenti: Hb 13 g/dl, HCT 39%, WBC 9.82×10^3 /ul, PLT 249×10^3 /ul, Protrombina <6%, INR >10, PTT 74.2 sec, FBR 571.9 mg/dl.

In attesa di avere a disposizione il plasma fresco congelato si conduce il paziente, che permane emodinamicamente stabile, in TC. L'esame strumentale viene refertato come segue: «Ampia formazione rotondeggiante contenente livello idrico nei piani laterocervicali di dx (Figura 1), di dimensioni assiali di 8.5x6.2 cm e sviluppo craniocaudale di 8.5 cm, in rapporto con lobo tiroideo dx (cisti emorragica tiroidea?). Determina dislocazione della colonna aerea e dell'esofago verso sx, dei vasi laterocervicali verso dx, con compressione parziale sulla giugulare. Evidenti segni di sanguinamento attivo. Soffusione ematica perivascolare dx attorno a carotide e giugulare (Figura 2). Non si riconosce una chiara origine dell'ematoma della cute a sx. Conclusioni: verosimile sanguinamento da nodulo cistico tiroideo ed imbibizione ematica dei piani laterocervicali e del mediastino anteriore della cui origine non è possibile esprimere giudizio. Riscontro accidentale di AAA sottorenale con diametro di 7 cm e sviluppo craniocaudale di 9 cm, caratterizzato da abbondante trombo eccentrico».

Si procede con la trasfusione di plasma e contemporaneamente vengono richieste una valutazione di chirurgia vascolare, che esclude indicazioni angiochirurgiche e carattere d'urgenza relativamente alla patologia aortica, e una consulenza otorino, con contestuale fibroscopia, per tentare di chiarire l'origine del sanguinamento. Il collega otorino rileva quanto segue: «In fibroscopia diretta, ampia perforazione settale. Tumefazione e medializzazione della parete laterale dell'orofaringe come da stravasamento emorragico sottomucoso. Analoga tumefazione a carico della parete lat. di ipofaringe ed emilaringe dx (seno piriforme, plica ariepiglottica, falsa corda). Spazio respiratorio ridotto, ma ancora sufficiente. Secrezioni mucopurulente diffuse. Non indicazione chirurgica (buona saturazione, elevato rischio emorragico). Eventuale valutazione rianimatoria per intubazione se progressiva insufficienza respiratoria».

Il paziente è stato quindi trattenuto in regime di ricovero presso il Pronto Soccorso Accettazione e sottoposto ad attento monitoraggio del quadro respiratorio, in accordo coi colleghi rianimatori. Durante il periodo di osservazione i valori pressori sono rimasti stabili e il sensorio integro. Tuttavia il paziente ha sviluppato progressiva astenia e tachipnea, corrette facilmente con ossigenoterapia 4L/min in occhiali (SO₂ 96%). Si è intrapresa copertura antibiotica (Levofloxacina 500 mg ev), vista la contaminazione muco purulenta riscontrata in broncoscopia. Si rivalutano gli ematochimici dopo trasfusione di Plasma Fresco Congelato con riscontro di lieve anemizzazione, ma netto miglioramento del quadro coagulativo: Hb 11.6 g/dl, HCT 34%, WBC 8.64×10^3 /ul, PLT 249×10^3 /ul, Protrombina <73%, INR 1.20, PTT 30.8 sec, FBR 538.8 mg/dl, Creatinina 4.48 mg/dl. Tuttavia, notato un lieve incremento della massa dell'ematoma, in accordo con il collega rianimatore si trasferisce il paziente in reparto di rianimazione per la prosecuzione delle cure.

Discussione

Il caso clinico descritto rappresenta un tipico caso di complicanza emorragica in paziente anziano, polipatologico, in corso di terapia anticoagulante orale. Appare chiaro che il paziente preso in esame necessita, in virtù della storia di Fibrillazione Atriale Permanente e Ictus Ischemico, di terapia con warfarin. Tuttavia emerge d'altro canto l'elevato rischio emorragico, più volte precedentemente palesatosi con insorgenza di eventi emorragici minori. In attesa di ulteriori dati riguardo l'utilizzo e la sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti orali, quali il Dabigatran [9], che potrebbero modificare radicalmente il percorso terapeutico di questa delicata classe di pazienti, obiettivo dell'approccio a tali casi in un dipartimento d'Emergenza Urgenza è quello di fronteggiare la complicanza emorragica mediante i seguenti steps: individuare l'origine del sanguinamento, bloccare il sanguinamento, riportare nel range il valore di INR, sospende la terapia anticoagulante. Obiettivo secondario è l'identificazione della causa scatenante il sanguinamento (assunzione incongrua del farmaco, trauma, interazioni farmacologiche o alimentari, peggioramento clinico del paziente) [10].

Nel caso in studio è stato possibile intervenire efficacemente sul sanguinamento, con correzione adeguata del dato coagulativo, applicando le linee guida internazionali per i pazienti in terapia con warfarin. Le linee guida prevedono di garantire un accesso venoso adeguato, come da protocolli ACLS, eseguendo prelievo per emocromo completo, conta piastrinica, PT, INR, aPTT e Creatinina.

È stata infusa di vitamina K1 10 mg diluita in Soluzione Fisiologica 100 ml in almeno 30 minuti. Sarebbe stato più indicato l'utilizzo di Complesso Protrombinico Concentrato (CPC) con i seguenti dosaggi al dosaggio di 50 U/kg di peso corporeo se INR >4.0 infuso in 15-20 minuti. Molti studi evidenziano la superiorità del CPC rispetto al Plasma Fresco Congelato (PFC) poiché permette una correzione più rapida dell'INR, non necessità di compatibilità ABO né di scongelamento, il volume da infondere è ridotto (non determina quindi sovraccarico di circolo), è sicuro dal punto di vista infettivologico, ha un ottimo profilo di sicurezza e basso rischio trombotico (<1%) [11]. Solo in alternativa è consigliato infondere plasma fresco congelato (PFC) 15 ml/kg che tuttavia resta ancora oggi l'emoderivato più spesso utilizzato come antidoto, sia per una più facile reperibilità, sia per una maggior familiarità degli operatori sanitari con il suo utilizzo. Anche nel nostro caso è stato utilizzato il PFC, con ottimo risultato clinico.

Conclusioni

Durante tutto il decorso clinico successivo il paziente è stato trattato conservativamente, non essendosi riesacerbato il sanguinamento né essendo peggiorata la funzione respiratoria. L'ematoma è risultato effettivamente essere di pertinenza della cisti emorragica tiroidea segnalata alla TC eseguita in Pronto Soccorso Accettazione, ed è andato incontro a progressivo riassorbimento. Tuttavia, la discesa del materiale emorragico in mediastino ha determinato un quadro flogistico polmonare, con comparsa di focolai infettivi e versamento pleurico, che hanno determinato prolungamento dei tempi di degenza.

Tabelle e figure



Figura 1. Immagine TC. Si noti massa dell'ematoma a livello del collo, con dislocazione delle vie aeree.

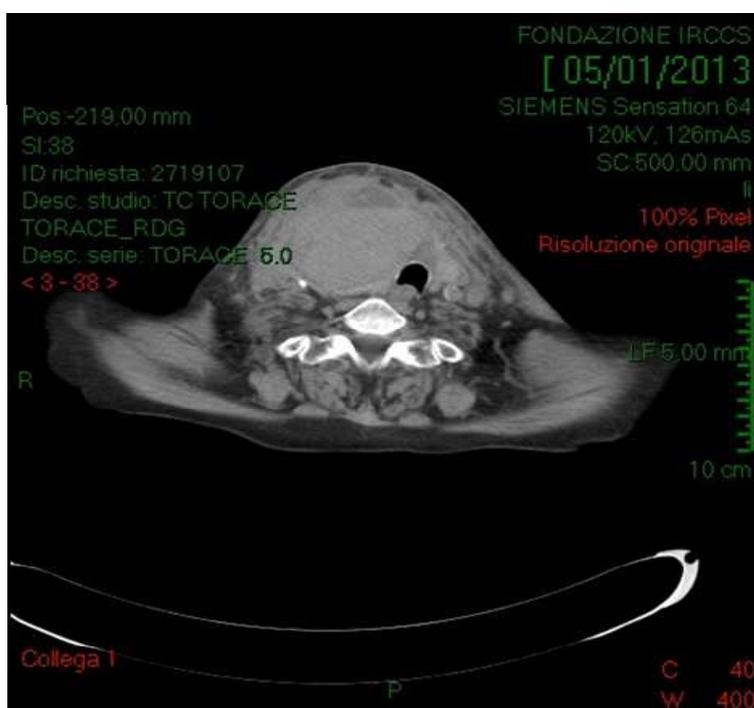


Figura 2. Immagine TC. Ematoma a livello del collo contenente livello idrico, dislocazione delle vie aeree, parziale compressione dei vasi del collo.

Bibliografia

1. Keeling D, Baglin T, Campbell T et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J of Haem* 2011;1365-2141.
2. Roskell NS, Samuel M, Noack H et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013; in press.
3. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105(2):91-99.
4. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348(9025):423-428.
5. Torn M, Bollen W, van der Meer FJ et al. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527-1532.
6. Palareti G, Hirsh J, Legnani C et al. Oral Anticoagulation Treatment in the Elderly: A Nested, Prospective, Case-Control Study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):470-478.
7. Poli D, Antonucci E, Testa S et al. Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment : Results of a Prospective Collaborative Study on Elderly Patients Followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011;124:824-829.
8. Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR et al. Lowering the Intensity of Oral Anticoagulant Therapy-Effects on the Risk of Hemorrhage and Thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164(6):668-673.
9. Legrand M, Mateo J, Aribaud A et al. The Use of Dabigatran in Elderly Patients. *Arch Intern Med* 2011;171(14):1285-1286.
10. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132-1139.
11. Pindur G, Mörsdorf S. The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. *Thromb Res* 1999;95(4, supp. 1):S57-61.